



PRESSEMITTEILUNG

PRESSE- UND ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

Wissenschaftskommunikation
Dr. Eva Maria Wellnitz
Telefon: +49 621 383-71115
Telefax: +49 621 383-71103
eva.wellnitz@medma.uni-heidelberg.de

Herzmuskelhypertrophie: Neuer Regulationsmechanismus offenbart mögliche therapeutische Ansatzpunkte

Mannheimer Forscher entdecken neue Funktion des als Tumorsuppressor bekannten TIP30 als negativen Regulator der Proteinbiosynthese

Wissenschaftler aus der Herz-Kreislaufforschung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) haben in dem als Tumorsuppressorgen bekannten TIP30 einen negativen Regulator des Herzwachstums entdeckt. Sie konnten dabei nachweisen, dass der Faktor wirkt, indem er die Proteinsynthese der Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) hemmt. Mit dieser Arbeit, die das Cover der aktuellen, heute veröffentlichten Printausgabe des Fachjournals *EMBO Molecular Medicine** ziert und außerdem vom Vorstand des DZHK als *Paper of the Month* ausgewählt wurde, ist erstmals eine Wirkung für TIP30 im Herzen beschrieben worden.

Die Muskelhypertrophie, die Vermehrung der Muskelmasse, ist das Hauptziel eines jeden Bodybuilders, für das er bereit ist, schweißtreibendes Training auf sich zu nehmen. Auch der Herzmuskel wächst bei hoher sportlicher Belastung, insbesondere beim Ausdauersport – man spricht vom Sportler- oder Athletenherz.

Während diese „physiologische“ Form der Herzmuskelvergrößerung nach bisherigen wissenschaftlichen

9. Oktober 2019

*Publikation

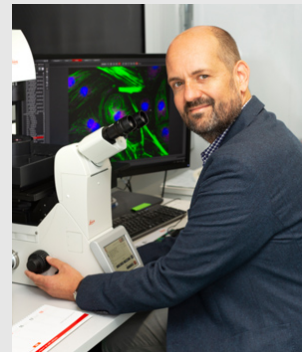
TIP30 counteracts cardiac hypertrophy and failure by inhibiting translational elongation

Andrea Grund et al.

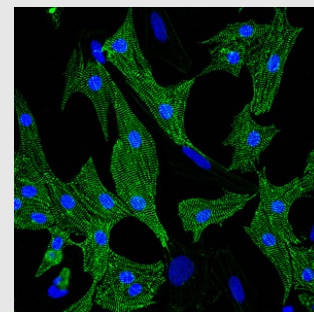
EMBO Mol Med (2019) e10018

DOI: 10.15252/emmm.201810018

Fotos



Prof. Dr. med. Jörg Heineke untersucht am Mikroskop das Wachstum von Herzmuskelzellen.



Herzmuskelzellen in der Kulturschale: grün eingefärbt die Sarkomere, die kleinsten funktionellen Einheiten des Muskels, in Blau die Zellkerne.

Universitätsmedizin Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
www.umm.uni-heidelberg.de

Erkenntnissen kein Gesundheitsrisiko birgt, stellt eine „pathologische“ Herzmuskelhypertrophie eine ernstzunehmende Gefahr für die Gesundheit dar. Sie kann durch genetisch bedingte Erkrankungen des Herzmuskels (Kardiomyopathien) entstehen oder durch Überlastung, wenn der Herzmuskel durch angeborene oder erworbene Herzfehler oder -erkrankungen ständig erhöhten ventrikulären Druck oder Volumen kompensieren muss. Diese Form der Herzmuskelhypertrophie geht häufig mit der Entwicklung einer Herzschwäche (Insuffizienz) einher.

Das Wachstum des (Herz-)Muskels geschieht nicht durch eine Neubildung von Muskelzellen, sondern indem sich die vorhandenen Muskelzellen vergrößern. Damit Herzmuskelzellen wachsen können, müssen neue Proteine synthetisiert werden. Aus dieser Überlegung heraus erforschten die an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg tätigen Wissenschaftler um Dr. Andrea Grund und Professor Dr. Jörg Heineke, Direktor der Abteilung Kardiovaskuläre Physiologie, ihre Theorie, dass möglicherweise negative Regulatoren der Proteinbiosynthese das Herz vor einer Hypertrophie schützen könnten.

Im Labor deckten die Wissenschaftler den Mechanismus auf, über den das Protein TIP30 die Herzmuskelhypertrophie bremst: TIP30 bindet den eukaryotischen Elongationsfaktor (eEF1A), der unabdingbar für die Proteinbiosynthese ist. Dieser fördert die Translation, indem er die Bausteine der Proteine, die Aminosäuren, zu den Proteinfabriken in der Zelle (Ribosomen) transportiert. Die Ergebnisse der Wissenschaftler lassen darauf schließen, dass die Bindung von TIP30 an den Elongationsfaktor eEF1A die Proteinsynthese drosselt, indem es die Wechselwirkung zwischen eEF1A und seinem Guaninnukleotid-Austauschfaktor

(GEF) stört, den dieser braucht, um funktionieren zu können. Mit der Bindung von TIP30 wird eEF1A damit in einem inaktiven Zustand fixiert.

Die Ergebnisse verschiedenster Untersuchungen stützen diese Vermutung: So führt eine Reduktion von TIP30 in heterozygoten Knockout-Mäusen um etwa 50 Prozent bei gleichbleibendem eEF1A-Spiegel zu einer erhöhten Synthese von Herzproteinen, mit der Folge von Hypertrophie und Herzfunktionsstörungen. Umgekehrt hemmt eine Überexpression von TIP30 in Mäusen mit Kardiomyopathie oder pathologischer Überlastung wirksam die Herzmuskelhypertrophie und die Herzschwäche.

Das übermäßige Herzwachstum bei Mäusen mit reduzierten TIP30-Spiegeln lässt sich sowohl durch eine pharmakologische Hemmung von eEF1A als auch durch eine Erhöhung der Expression von TIP30 in Herzmuskelzellen normalisieren. Dies ist möglicherweise ein therapeutischer Ansatzpunkt bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz im Endstadium, die ebenfalls reduzierte TIP30 Level im Herzmuskel aufweisen.

„Der neu entdeckte Regulationsmechanismus rund um einen Faktor, den wir bislang nur in ganz anderem Kontext kannten, ist enorm spannend. Wir hoffen, damit einen zusätzlichen Ansatzpunkt für die Therapie der Herzmuskelhypertrophie gefunden zu haben, an dem wir weiter forschen. Bis die aktuellen Erkenntnisse aber den Patienten tatsächlich zugutekommen können, ist es noch ein weiter Weg“, sagt Professor Heineke.